



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

#5  
73098  
58-02

**Aktenzeichen:** 100 63 495.8

**Anmeldetag:** 20. Dezember 2000

**Anmelder/Inhaber:** Bayer Aktiengesellschaft,  
Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren  
zu deren Herstellung

**IPC:** C 07 D, C 07 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Oktober 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Brand

## Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bromthiazoliumsalze und deren Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien, Verfahren zu deren Herstellung sowie in diesem Verfahren benötigte Zwischenprodukte.

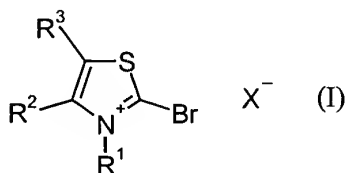
Für die Herstellung leistungsfähiger Peptidkupplungsreagenzien wie z. B. des erstmals 1999 von P. Li publizierten Peptidkupplungsreagenzes 2-Brom-3-ethyl-4-methylthiazolium-tetrafluoroborats (BEMT, siehe Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 8301-8304) werden als unmittelbare Vorstufe Bromthiazole wie z. B. das 2-Brom-4-methylthiazol benötigt. Die für die Herstellung dieser Verbindungen, insbesondere des 2-Brom-4-methylthiazols, bekannten Verfahren sind nicht befriedigend und ungeeignet für die Herstellung im Mol- oder größerem Maßstab. Das strukturell ähnliche, aber weniger aktive Reagenz 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluoroborat (BEP, siehe Chem Lett. **2000**, 204-205) ist zum Beispiel wesentlich leichter herstellbar, länger bekannt und kommerziell erhältlich. Es besteht deshalb ein Bedarf an verbesserten Verfahren zur Herstellung von Peptidkupplungsreagenzien wie BEMT sowie geeigneten Bromthiazolen wie 2-Brom-4-methylthiazol und Wegen zu deren Herstellung.

2-Brom-4-methylthiazol kann durch Sandmeyer-Reaktion aus 2-Amino-4-methylthiazol hergestellt werden. Die Aufarbeitung ist aufwändig und die Ausbeute mit 32% d. Th. unbefriedigend (vgl. Yakugaku Zasshi **1960**, *80*, 1795 zitiert in C.A. 55:10417). Li gibt 1999 (vgl. oben) nur eine Ausbeute für die gesamte Synthesesequenz für die Herstellung von BEMT an, die wenig zufriedenstellend ist. Bei eigenen Versuchen, dies nachzustellen, wurde zusätzlich gefunden, dass ungefähr 30% 2,5-Dibrom-4-methylthiazol als unerwünschtes und schwer abtrennbares Nebenprodukt entsteht. Ein weiterer beschriebener Syntheseweg ist die Bromierung von 4-Methylthiazol. Die Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlormethan hat über die geringe Ausbeute von nur 26% hinaus weitere Nachteile (vgl. Zh. Obshch. Khim. **1957**, *27*, 726 englische Übersetzung in J. Gen. Chem. USSR S. 799). Zum

einen ist das Reagenz bei technischem Einsatz recht teuer, zum anderen die Verwendung von Tetrachlormethan aus Arbeitsschutzgründen unerwünscht und in manchen Ländern sogar verboten. Eine Bromierung mit elementarem Brom gelang bisher nicht (vgl. Current Sci. (India), **1952**, 21, 314 zitiert in C.A. 48:2046 und Zh. Obshch. Khim.).

Die Synthese von 2-Brom-4-ethylthiazol und 2-Brom-4,5-dimethylthiazol durch Cyclisierung von  $\alpha$ -Thiocyanatoalkanonen mit Bromwasserstoffsäure ist aus J. Sci. Ind. Res. Sect. B **1962**, 21, 291 bekannt. Über eine analoge Synthese von 2-Brom-4-methylthiazol ist bisher jedoch trotz des bestehenden Bedarfs nichts bekannt geworden.

Es wurden nun die neuen Bromthiazoliumsalze der Formel (I) gefunden,



in welcher

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,

R² für C₁-C₄-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

R² und R³ auch gemeinsam für -(CH₂)ₙ- stehen, und

n für 3 oder 4 steht, und

X<sup>-</sup> für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, ½ Äquivalent Sulfat, Methansulfonat (Mesylat), Trifluormethansulfonat (Triflat), p-Toluolsulfonat (Tosylat), Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht,

5 ausgenommen die Verbindung 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat.

Bevorzugte Substituenten bzw. bevorzugte Bereiche der in den oben und nachstehend aufgeführten Formeln vorhandenen Reste werden im Folgenden definiert.

10

R<sup>1</sup> steht bevorzugt für Methyl, Ethyl oder n-Propyl.

R<sup>2</sup> steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder Isobutyl.

15

R<sup>3</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

X<sup>-</sup> steht bevorzugt für Bromid, ½ Äquivalent Sulfat, Mesylat, Triflat, Tosylat, Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat.

20

R<sup>1</sup> steht besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

R<sup>2</sup> steht besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl.

25

R<sup>3</sup> steht besonders bevorzugt für Wasserstoff.

X<sup>-</sup> steht besonders bevorzugt für Bromid, ½ Äquivalent Sulfat oder Tetrafluoroborat.

30

R<sup>2</sup> steht ganz besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.